

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 20 AUG 2004

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

103 35 231.7

Anmeldetag:

01. August 2003

Anmelder/Inhaber:LTS Lohmann Therapie-Systeme AG,
56626 Andernach/DE**Bezeichnung:**Verfahren zur Verbesserung der Durchlässigkeit der
menschlichen Haut**IPC:**

A 61 L, A 61 F, A 61 N

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**München, den 05. August 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag**Kahle**

Verfahren zur Verbesserung der Durchlässigkeit der menschlichen Haut

10

Beschreibung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Verbesserung der Durchlässigkeit der menschlichen Haut, für die transdermale Zufuhr von Wirkstoffen, mittels eines zumindest bereichsweise transparenten, wirkstoffhaltigen zumindest bereichsweise flexiblen Pflasters und mindestens einer externen Lichtquelle.

Transdermale therapeutische Systeme sind seit Jahren in der Therapie verschiedener topischer und systemischer Erkrankungen etabliert. Wirkstoffe, wie z.B. Nicotin, Estradiol Nitroglycerin, Fentanyl, können auf diese Weise wegen der deutlich verbesserten Pharmakokinetik und der Vermeidung des First-Pass-Effekts therapiegerechter appliziert werden als bei oraler Aufnahme. Die Auswahl der für die transdermale Zufuhr geeigneten Wirkstoffe ist jedoch limitiert. Bei einigen Wirkstoffen ist der Transport zwar möglich, die Formulierungen erfordern aber eine unpraktikabel große Fläche.

Eine mögliche Problemlösung stellen Permeationsverstärker dar. Diese Verstärker, z.B. Ethanol, Butanol und andere kurzkettige Alkohole, sind chemische Stoffe, die der Formulierung zugesetzt werden, um die Durchlässigkeit der menschlichen Haut vorübergehend zu erhöhen. Damit wird dann eine hinreichend hohe Flussrate des pharmazeutischen Wirkstoffes ermöglicht.

Allerdings werden diese Verstärker vom Körper aufgenommen und belasten die metabolischen Vorgänge des Körpers.

5

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Problemstellung zugrunde, ein Verfahren zur Verbesserung der Durchlässigkeit der menschlichen Haut zu entwickeln, das - ohne Nebenwirkungen für den Gesamtorganismus - eine reproduzierbare Durchlässigkeit für bestimmte Wirkstoffe ermöglicht.

10

Diese Problemstellung wird mit den Merkmalen des Haupt- und Nebenanspruches gelöst. Dazu wird auf das Pflaster zumindest bereichsweise normal auftreffendes, von einer externen Lichtquelle zumindest kurzfristig ausgesandtes Licht durch eine Vielzahl von einzelnen im Pflaster integrierten Sammellinsen auf die Hornschicht der Haut gebündelt, um so die Durchlässigkeit der Haut verbessernden Hornschichtveränderungen zu erzeugen.

15

20

Das Pflaster hat hierzu mindestens eine Deckschicht und mindestens eine wirkstoffhaltige selbstklebende Schicht. Die Deckschicht und die wirkstoffhaltige Schicht sind zumindest bereichsweise transparent, wobei die transparenten Bereiche innerhalb des Pflasters übereinander liegen und die Deckschicht eine Vielzahl flächig angeordneter optischer Sammellinsen umfasst.

30

Das transdermale therapeutische System besteht somit u.a. aus mindestens einer wirkstoffhaltigen hautzugewandten Matrixschicht und einer transparenten, geometrisch konturierten Deckschicht. Das System wird in Form eines Pflasters temporär

auf die Körperhaut geklebt. Eine solche Anordnung erlaubt die Verwendung von Lichtquellen zur Verbesserung der transdermalen Resorption während der Tragedauer des Pflasters.

5

Weitere Einzelheiten der Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen und der nachfolgenden Beschreibung schematisch dargestellter Ausführungsformen.

10

Figur 1: Pflaster und Hornhautschicht im Schnitt;

Figur 2: Teildraufsicht auf ein Linsenfeld ohne den Pflasterrand;

Figur 3: wie Figur 1, jedoch mit Linsen verschiedener Brennweiten;

15

Figur 4: wie Figur 1, jedoch mit mechanischer Falschlichtabschattung.

20

Die Figur 1 zeigt eine physikalische Methode, mit der die transdermale Wirkstoffzufuhr erheblich beschleunigt wird. Dazu wird z.B. ein selbstklebendes Pflaster (10) verwendet, das eine transparente Deck- bzw. Rückschicht (12, 13) und mindestens eine wirkstoffhaltige, ebenfalls transparente Klebe- bzw. Matrixschicht (50, 40) aufweist. Die Deckschicht (12) besteht aus einem Feld optischer Linsen (20-22). Das auf der Haut (6) aufgeklebte Pflaster (10) wird zumindest kurzfristig mit einer Lichtquelle (1) großer Beleuchtungsstärke belichtet. Das auf die Pflasterrückseite (14) zumindest nahezu senkrecht auftreffende Licht (2) wird von den einzelnen Sammellinsen (20-23) separat fokussiert auf die Hornschicht (7) der Haut (6) projiziert. In den einzelnen Brennpunkten oder Brennnlinien entstehen kleine Brennflecken (8), die die Hornschicht (7) für den

30

Wirkstofftransport offen und dünn halten. Die Brennlinsen entstehen aufgrund der Diakaustik der Sammellinsen.

Die Matrix- und/oder die Klebeschicht (40, 50) sind hierbei ein Wirkstoffdepot, das seinen Wirkstoff z.B. über Stunden oder Tage abgeben kann.

Das vor der Anwendung gelagerte Pflaster (10) ist zumindest durch eine auf der Klebeschicht (50) haftende Schutzfolie vor einer ungewollten Wirkstoffabgabe oder einem Wirkstoffverlust geschützt.

Die Deckschicht (12) ist hier z.B. eine transparente Folie, in der eine große Anzahl von kleinen Linsen (20) integriert ist. Jede einzelne Linse (20) hat beispielsweise eine doppelkonvexe Form, deren Krümmungsmittelpunkte jeweils auf einer optischen Achse (23) liegen. Die einzelnen optischen Achsen (23) sind in der Regel normal zum jeweiligen Flächenelement der Plastrückseite (14) orientiert. Der Abstand der optischen Achsen (23) zweier benachbarter Linsen (20) beträgt z.B. 50 bis 500 μm . In bestimmten Fällen kann der jeweilige Abstand bis auf einen Millimeter vergrößert werden. Die Brennweite der einzelnen Linsen (20) ist unter der Berücksichtigung der ggf. verschiedenen Brechungsindizes des Linsenwerkstoffs und der Matrixwerkstoffe so dimensioniert, dass die mittlere Brennweite ca. 10 bis 20 μm unter der äußeren Oberfläche (9) der Haut (6) in der Hornhautschicht (7) liegt. Bei einer 40 μm dicken Deckschicht (12) und einer 100 μm starken Matrix- und Klebeschicht (40, 50) beträgt z.B. die mittlere Brennweite somit 135 μm .

Radial sind die Linsen (20) nach Figur 2 beispielsweise durch die Mantelfläche (25) eines geraden, regelmäßigen und sechseckigen Primas begrenzt. Eine komplette Linse (20) hätte die

in den Figuren 1 und 2 gezeigte kreisrunde Außenkontur (26). Alternativ können die Linsen (20) jeweils auch eine zylindrische Außenkontur haben. Die hierbei entstehenden Zwischenräume wären dann z.B. durch Planflächen ausgefüllt. Die mittlere
5 Stärke der die Linsen (20) beinhaltenden flexiblen Folie (12) beträgt ca. 40 - 100 μm . Die Gesamtfläche des lichtdurchlässigen Teils des Pflasters (10) liegt je nach Anwendungsfall beispielsweise zwischen 2 und 50 cm^2 .

10 Bei Anwendungsfällen, bei denen sich durch die Belichtung eine sichtbare partielle dunkle Tönung der Hornhaut ergibt, können in den äußeren Pflasterbereichen die Linsen z.B. teilweise eingetrübt oder ohne konvexe Krümmung ausgestattet sein, um den Übergangkontrast von ungetöntem zu getöntem Hornhaut-
15 bereich beispielsweise aus kosmetischen Gründen zu verringern.

Dieses Prinzip lässt sich selbstverständlich auch umkehren. So kann durch eine bestimmte Anordnung von Brennpunkten erzeugende Linsen und optisch inaktiven Zwischenbereichen ein Bräunungsmuster in Form einer temporären Tätowierung auf der Horn-
20 haut erzeugt werden.

Als Werkstoffe der Deckschicht sind denkbar: Polycarbonat, Polyethylen, Polymethylmethacrylat, Polyethylenterephthalat, und andere Polyester, Polypropylen, Acrylatpolymere, Polyamide, und anorganische Gläser oder dergleichen, sofern diese Materialien optisch brechende und transparente Eigenschaften
--- haben..

30 Da in der Regel keine hohen Anforderungen an die optische Qualität der Linsenfelder gestellt wird, kann die Folie (12) z.B. im Spritzgussverfahren hergestellt werden. Bei Mikrolinsenfeldern mit überdurchschnittlich kleinen Linsen, kann die Folie (12) auch mikrolithografisch produziert werden.

Nach Figur 3 können in einem Linsenfeld Linsen (20-22) verschiedener Brennweiten angeordnet sein. Im Ausführungsbeispiel werden drei verschiedene Linsen (20, 21, 22) verwendet, die innerhalb des Linsenfeldes z.B. regelmäßig verteilt angeordnet sind. Ihre Brennweiten variieren in einem Bereich von beispielsweise 10 bis 50 μm . Mit Hilfe eines derartigen Linsenfeldes kann eine dickere Hornhautschicht temporär durchlässiger gemacht werden.

In Figur 4 ist ein Pflaster dargestellt, dessen Deckschicht (13) z.B. der drei- bis vierfachen Materialstärke der Deckschicht (12) aus Figur 1 entspricht. Hier bilden die rückseitigen konvexen Flächen (31) der einzelnen Linsen (20) jeweils den Grund eines in der Deckschicht (13) eingelassenen Sackloches (32). Die Innenflächen (33) der Sacklöcher (32) - mit Ausnahme der Linsenoberfläche (31) - haben beispielsweise eine Beschichtung, die eine Totalreflektion entweder nicht oder nur in Form einer diffusen Reflektion zulässt. Ggf. besteht die Beschichtung aus einem mattschwarzen Farbauftrag. Hier kann dann schräg in die Sacklöcher (32) einfallendes Licht (3) unterhalb der Linse kaum eine Hautveränderung herbeiführen.

Anstelle des mit Sacklöchern (32) ausgestatteten Linsenfeldes kann auch ein aus Figur 1 bekanntes Linsenfeld verwendet werden, auf das ein flexibles Wabengitter aufgeklebt wird. Das Wabengitter, das ggf. aus einem anderen Werkstoff hergestellt wird als das Linsenfeld, besteht z.B. aus einer Vielzahl von Röhren mit sechseckigem Querschnitt. Die Mittellinien der Röhren sind weitgehend normal zur Hautoberfläche orientiert.

Eine andere Variante zur Eindämmung von Falschlicht besteht darin, an fast jedem einzelnen Rand der einzelnen Linsen (20-22) einen oder mehrere Zapfen anzuordnen, wobei die Zapfen im Wesentlichen normal zur Hautoberfläche (9) ausgerichtet sind.

5 Die von der Pflasteraußenfläche (14) abstehenden Zapfen verschatten bei Falschlicht weitgehend die einzelnen Linsenoberflächen (31).

10 Eine weitere Alternative zur Dosierung der auf die Haut aufzubringenden Lichtmenge besteht in der Verwendung phototropischer Gläser. Derartige Linsenwerkstoffe dunkeln innerhalb von Sekunden bis Minuten die Linsen reversibel ab. Auch eine vollständige Abdeckung des Linsenfeldes mittels einer lichtundurchlässigen selbstklebenden Abdeckfolie ist vorstellbar.

15 Anstelle einer derartigen Mehrfachabblendung können auch Linsenwerkstoffe eingesetzt werden, die nach Minuten oder Stunden durch Alterung unter Lichteinwirkung sich dauerhaft eintrüben oder dunkel färben.

20 Mit einer definierten Belichtung der entsprechenden pflastertragenden Hornhautstelle wird eine Regelung des Wirkstofftransports durch die Haut reproduzierbar erzielt. Wichtige Einflussfaktoren sind hier beispielsweise eine konstante Strahlungsintensität und ein gleichbleibender Abstand zwischen der Lichtquelle und dem Pflaster. Da unter Umständen eine einmalige Licht- bzw. Strahlungsenergiezufuhr zu Anfang der Behandlung nicht ausreicht, kann es erforderlich sein, eine in gewissen Zeitabständen, z.B. Minuten oder Stunden, Lichtimpulse abgebende Blitzlampe zu konfigurieren, damit die durch die Brennlinsenwirkung entstandenen Strukturen der Haut offen gehalten bleiben.

30

Bezugszeichenliste:

	1	Lichtquelle
	2	Licht, Lichtrichtung normal zur Pflasteroberfläche
5	3	Licht, Lichtrichtung schräg zur Pflasteroberfläche
	6	Haut, menschlich
	7	Hornschicht
	8	Brennflecken, Hornschichtveränderungen
10	9	Oberfläche der Haut
	10	Pflaster
	11	Pflaster mit teilabgeschatteten Linsen
15	12, 13	Deckschicht, Rückschicht, Folie
	13	Deckschicht mit Sacklöchern
	14	Pflasteraußenseite, Pflasterrückseite
20	20-22	Linsen, Brenngläser
	23	optische Achse
	25	Mantelfläche
	26	Außenkontur
	31	Flächen, gekrümmt
	32	Sacklöcher
	33	Innenfläche, zylindrisch
30		
	40	Matrixschicht
	50	Klebeschicht

5

Patentansprüche:

1. Verfahren zum Verbessern der Durchlässigkeit der menschlichen Haut (6), für die transdermale Zufuhr von Wirkstoffen, mittels eines zumindest bereichsweise transparenten, wirkstoffhaltigen zumindest bereichsweise flexiblen Pflasters (10, 11) und mindestens einer externen Lichtquelle (1), wobei das Pflaster (10, 11) mindestens eine wirkstoffabgebende Schicht (40) und mindestens eine Vielzahl von flächig angeordneten optischen Sammellinsen (20-22) beinhaltende Deckschicht (12, 13) umfasst, durch das in der Hornschicht (7) der Haut (6) mit Hilfe von auf die Deckschicht (12, 13) zumindest kurzfristig einfallenden Lichts (2) mindestens einer Lichtquelle (1) eine Vielzahl von einzelnen - die Durchlässigkeit der Haut (6) verbessernden - Hornschichtveränderungen (8) erzeugt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Hornschichtveränderungen (8) jeweils in den Brennpunkten oder Brennnlinien der Sammellinsen (20-22) liegen.

3. Pflaster für die transdermale Zufuhr von Wirkstoffen mit mindestens einer Deckschicht und mindestens einer wirkstoffhaltigen selbstklebenden Schicht, dadurch gekennzeichnet,
- dass die Deckschicht (12, 13) und die wirkstoffhaltige Schicht (40) zumindest bereichsweise transparent sind, wobei

die transparenten Bereiche innerhalb des Pflasters (10, 11) übereinander liegen und

- dass die Deckschicht (12, 13) eine Vielzahl flächig angeordneter optischer Linsen (20-22) umfasst.

5

4. Pflaster nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Schicht (40) eine Klebeschicht ist oder dass die Schicht (40) als ausschließlich wirkstoffhaltige Schicht mit einer zur Haut (6) hin orientierten, wirkstoffdurchlässigen Klebeschicht (50) ausgestattet ist.

10

5. Pflaster nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Teil der optischen Linsen (20-22) unterschiedliche Brennweiten hat.

15

6. Pflaster nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass auf der der menschlichen Haut (6) abgewandten Seite des Pflasters (11) auf dem Feld aus optischen Linsen (20-22) abschattende Erhebungen angeordnet sind.

20

5 **Verfahren zum Verbessern der Durchlässigkeit**
 der menschlichen Haut

10 **Zusammenfassung:**

10

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Verbessern der Durchlässigkeit der menschlichen Haut, für die transdermale Zufuhr von Wirkstoffen, mittels eines zumindest bereichsweise transparenten, wirkstoffhaltigen zumindest bereichsweise flexiblen Pflasters und mindestens einer externen Lichtquelle. Dazu wird auf das Pflaster zumindest bereichsweise normal auftreffendes, von einer externen Lichtquelle zumindest kurzfristig ausgesandtes Licht durch eine Vielzahl von einzelnen im Pflaster integrierten Sammellinsen auf die Hornschicht der Haut gebündelt, um so die Durchlässigkeit der Haut verbessernde Hornschichtveränderungen zu erzeugen.

25 Mit der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Verbesserung der Durchlässigkeit der menschlichen Haut entwickelt, das eine reproduzierbare Durchlässigkeit für bestimmte Wirkstoffe ermöglicht.

1/2

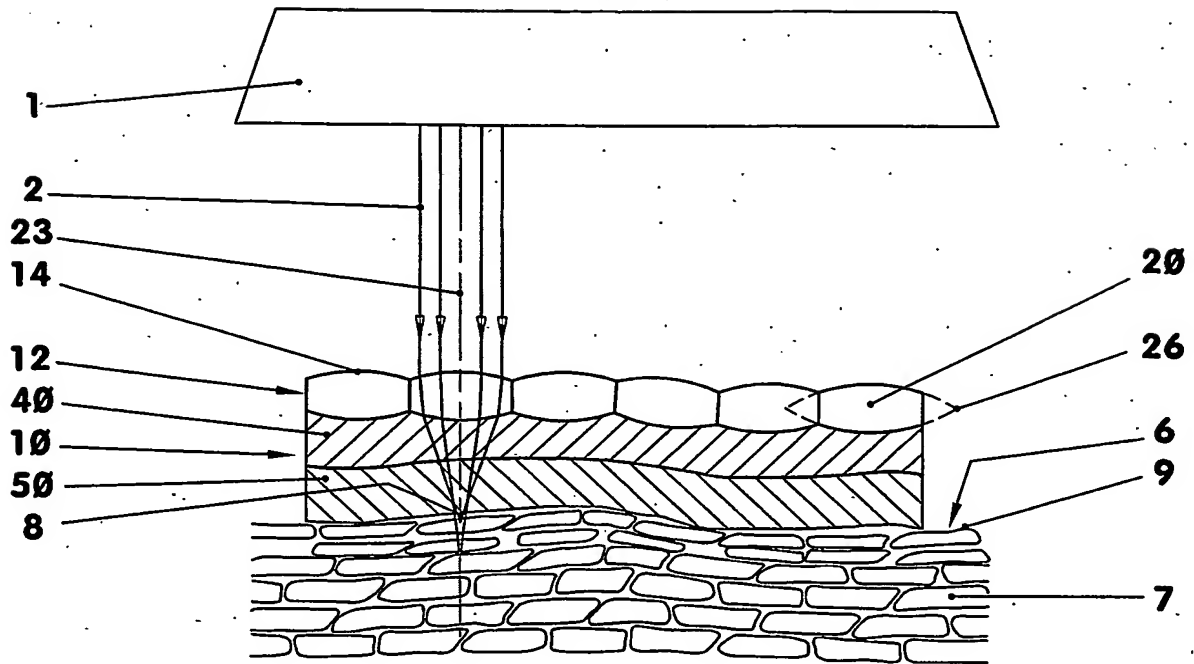


Fig. 1

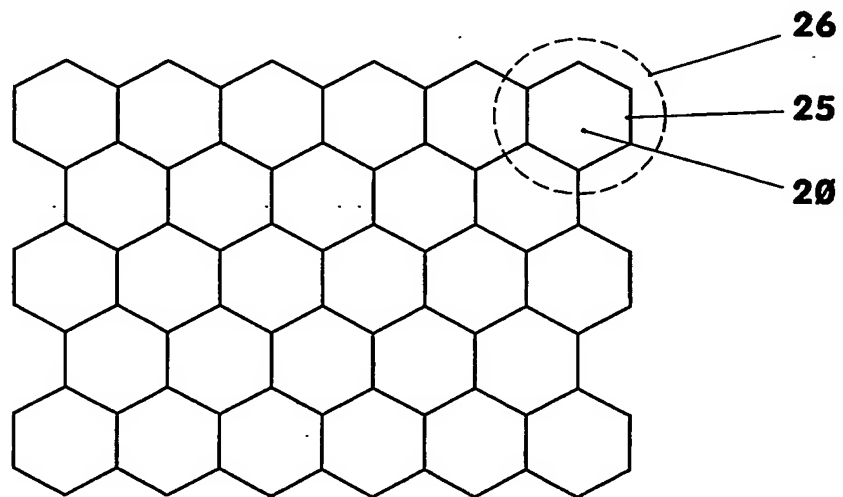


Fig. 2

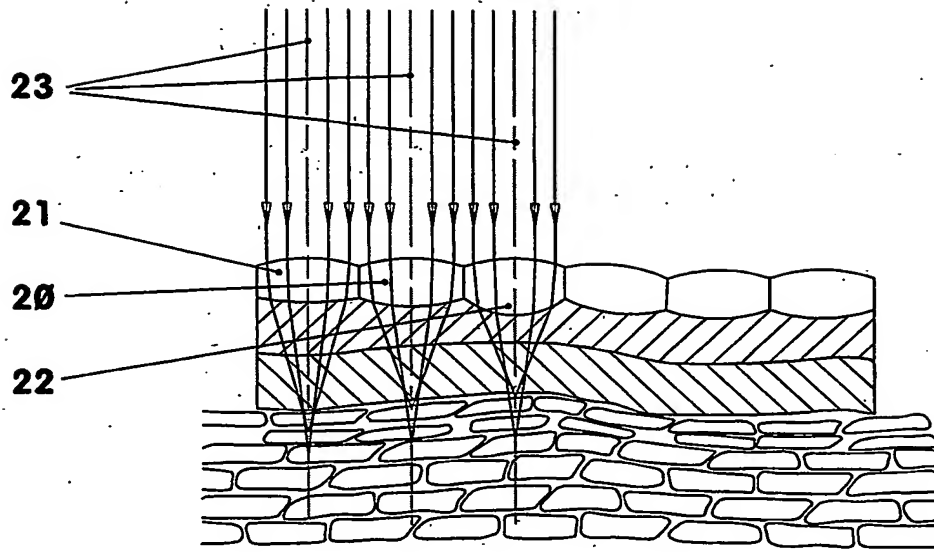


Fig. 3

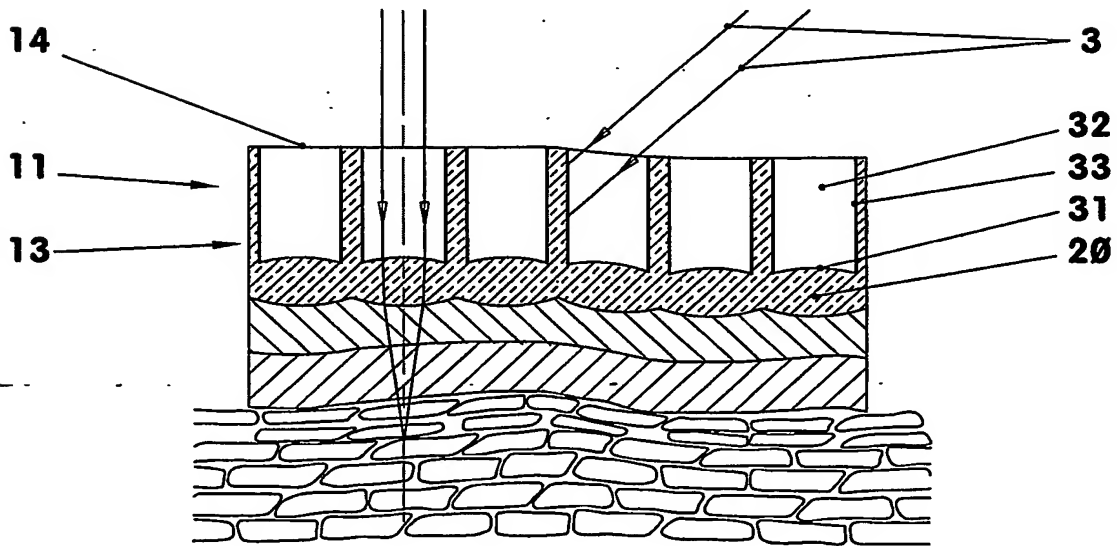


Fig. 4